



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **Tumor do intestino delgado – uma forma rara de apresentação de Doença de Crohn**

Sara Filipa de Almeida Condeço

---

**MARÇO'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **Tumor do intestino delgado – uma forma rara de apresentação de Doença de Crohn**

Sara Filipa de Almeida Condeço

**Orientado por:**

Paula Maria Teixeira de Queiroz Moura dos Santos

---

**MARÇO'2017**



## RESUMO

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal crônica idiopática que tem visto as suas incidência e prevalência aumentarem nos últimos anos, especialmente nos países desenvolvidos. A sua forma de apresentação mais comum trata-se de um jovem paciente com um quadro de dor na fossa ilíaca direita e diarreia crônica com perda de peso. Raramente se apresenta sob a forma de oclusão intestinal, sendo essa uma das formas de apresentação do tumor do intestino delgado. O tumor do intestino delgado é uma entidade rara e corresponde a uma percentagem mínima dos tumores gastrintestinais, sendo o adenocarcinoma um dos subtipos histológicos mais frequente. O adenocarcinoma de células em anel de sinete é um subtipo muito raro de adenocarcinoma que mais frequentemente afeta as células glandulares do estômago. Para além de se poder confundir clinicamente com a Doença de *Crohn*, o tumor do intestino delgado é também radiologicamente indistinguível da mesma. O tratamento é sobretudo paliativo e o prognóstico reservado, tendo em conta que a maioria dos pacientes se apresenta com doença metastizada na altura do diagnóstico. O caso que aqui se apresenta é particularmente interessante, visto que a manifestação inaugural da Doença de Crohn foi este tipo de adenocarcinoma de células em anel de sinete.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de *Crohn*; Adenocarcinoma de células em anel de sinete.

## **ABSTRACT**

Crohn's disease is an idiopathic chronic inflammatory intestinal disease whose incidence and prevalence has increased lately, especially in developed countries. The most common scenario is a young patient with pain in the right iliac fossa and chronic diarrhea with weight loss. It rarely presents as bowel obstruction, being this one of the presentation forms of small bowel cancer. Small bowel cancer is a rare entity and it corresponds to a minimal percentage of gastrointestinal tumors, with adenocarcinoma being one of the most frequent histologic subtypes. Signet ring cell adenocarcinoma is a very rare subtype of adenocarcinoma that most often affects glandular cells of the stomach. In addition to being clinically confused with Crohn's disease, small bowel cancer is also radiologically indistinguishable from it. Treatment is mainly palliative and the prognosis is reserved, considering that most of the patients presents with metastatic disease at the time of diagnosis. The clinical case presented here is particularly interesting, considering that the inaugural manifestation of Crohn's disease was this type of signet ring cell adenocarcinoma.

**KEYWORDS:** Crohn's disease; Signet ring cell adenocarcinoma.

## ÍNDICE

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS .....	1
INTRODUÇÃO .....	2
CASO CLÍNICO .....	5
DISCUSSÃO .....	10
AGRADECIMENTOS .....	13
BIBLIOGRAFIA .....	14

## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

ACAS – Adenocarcinoma de células em anel de sinete  
AID – Adenocarcinoma do intestino delgado  
ALT – Alanina aminotransferase  
AST – Aspartato aminotransferase  
CDX – Gene que codifica fator de transcrição específico do intestino  
CID – Carcinoma do intestino delgado  
CK – Citoqueratina  
CMV – Citomegalovírus  
CTFF – Capacidade total de fixação de ferro  
DC – Doença de *Crohn*  
DII – Doença inflamatória intestinal  
DLP – Doença linfoproliferativa  
EDA – Endoscopia digestiva alta  
FC – Frequência cardíaca  
GATA – Fator de transcrição eritróide  
GCDFP – Gross cystic disease fluid protein  
GGT – Gamaglutamiltransferase  
GI – Gastrointestinal  
Hb – Hemoglobina  
IGRA – *Interferon Gamma Release Assay*  
INR – International normalized ratio  
LDH – Lactato desidrogenase  
PA – Pressão arterial  
PCR – Proteína C Reativa  
PMN - Polimorfonucleares  
POQP – Pesquisa de ovos, quistos e parasitas  
SpO2 – Saturação de oxigênio  
TBI – Tuberculose Intestinal  
TC – Tomografia computadorizada  
TID – Tumor do intestino delgado  
TP – Tempo de protrombina  
TT – Temperatura transtimpânica  
TTF – *Thyroid transcription factor*  
VGM – Volume globular médio  
5-FU – 5-fluorouracilo

## INTRODUÇÃO

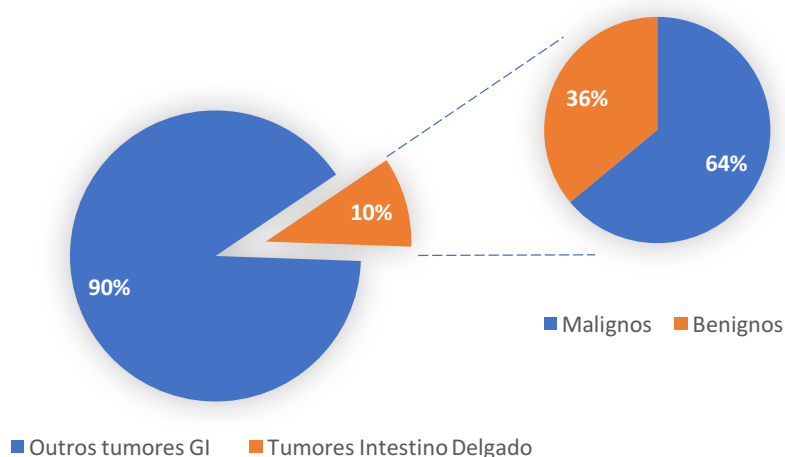
A Doença de *Crohn* (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica idiopática que tem visto as suas incidência e prevalência aumentarem nos últimos anos, especialmente nos países desenvolvidos. É uma doença caracterizada por uma evolução com períodos de remissão e de recidiva e pela ocorrência de complicações que conduzem a um dano irreversível do intestino.

O longo estado de inflamação crônica, característico da DC, conduz a determinadas complicações, como por exemplo, formação de fístulas, perfuração intestinal, formação de abscessos, obstrução intestinal e aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias, quer colorretal quer do intestino delgado.<sup>1-5</sup>

Os pacientes com DII prolongada apresentam mais frequentemente neoplasias localizadas no cólon e reto, enquanto aquelas localizadas no intestino delgado são menos comuns.<sup>6</sup> O risco de desenvolver carcinoma colorretal em pacientes com DC é 1.5 a 2 vezes maior do que a população em geral,<sup>7,8</sup> aumentando 0.5-1% cada ano.<sup>6,7</sup> Por outro lado, o risco de adenocarcinoma do intestino delgado (AID) em pacientes com DC é 20 a 30 vezes maior do que aqueles sem a doença, ocorrendo mais de 8 anos após o diagnóstico de DC.<sup>7,8</sup>

O primeiro caso de tumor do intestino delgado (TID) com DC concomitante foi publicado por *Ginzburg et al.*<sup>9</sup> em 1956.<sup>4</sup>

Os TID são menos de 10% de todos os tumores gastrointestinais e 64% são malignos ([Figura 1](#)).<sup>2</sup>



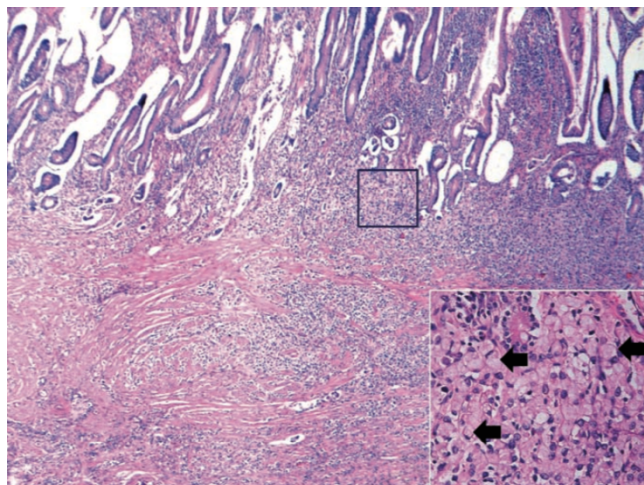
*Figura 1 - Epidemiologia dos tumores do intestino delgado.*<sup>2</sup>

Existem cerca de 40 subtipos histológicos de TID. Os mais comuns são os adenocarcinomas, tumores carcinoides, linfomas e sarcomas, sendo que destes os adenocarcinomas e tumores carcinoides são os mais frequentes.<sup>10-13</sup>



O adenocarcinoma do intestino delgado (AID) é uma entidade extremamente rara, correspondendo a 0.1-0.3% de todos os tumores malignos.<sup>1,2,14</sup> Na população em geral, o AID localiza-se mais frequentemente ao nível do duodeno (55-82%), seguindo-se pelo jejuno (11-25%) e pelo íleon (7-17%).<sup>1,3,12</sup> No entanto, em doentes com DC a sua localização mais comum é ao nível do íleon (73-76%).<sup>1,15</sup>

O adenocarcinoma de células em anel de sinete (ACAS) é um subtipo muito raro de adenocarcinoma cuja etiologia ainda não é bem conhecida,<sup>1,15,16</sup> descrito em muito poucos casos na literatura. Afeta mais frequentemente as células glandulares do estômago, podendo afetar, no entanto, outras áreas como o pâncreas, mama, vesícula, ovários, pulmões, esófago, cólon e reto.<sup>14,17</sup> Ocorre mais frequentemente em mulheres jovens e trata-se de uma entidade epitelial maligna caracterizada pela aparência histológica de células que se assemelham a anéis de sinete, uma vez que estas contêm uma grande quantidade de mucina, que empurra o núcleo para a sua periferia (**Figura 2**).<sup>17</sup>



**Figura 2** - Microscopia óptica mostrando infiltração neoplásica da mucosa ileal por células em anel de sinete (setas). H&E, x40.<sup>17</sup>

A histologia de células em anel de sinete tem sido encontrada em aproximadamente um quarto de todos os tumores gástricos, ao passo que em outros tumores se verificou uma incidência muito baixa (<1%) da mesma.<sup>17</sup>

Existem raríssimos casos descritos na literatura em que o ACAS surge associado a DC do intestino delgado, particularmente ao nível íleon. Após uma revisão da literatura, foram encontrados apenas três casos descritos de DC do íleon associada a ACAS, verificando-se em todos uma história prolongada de DC que antecedeu o diagnóstico de ACAS do íleon.<sup>1,14,18</sup>

A apresentação mais comum do AID é sob a forma de oclusão ou suboclusão intestinal.<sup>3</sup> Outros sintomas que podem existir incluem dor abdominal, hemorragia, anemia ferropénica, perda ponderal e diarreia,<sup>12</sup> indistinguíveis dos sintomas que frequentemente se observam na DC. Consequentemente,

o diagnóstico pré-operatório do tumor pode tornar-se difícil, tardio ou mesmo impossível,<sup>1,14</sup> sendo possível em <5% dos casos.<sup>15</sup>

O AID é também radiologicamente indistinguível da DC estabelecida. De uma forma geral, as técnicas de imagem podem não detetar pequenas lesões e ser incapazes de diferenciar áreas correspondentes a adenocarcinoma daquelas afetadas pela DC.<sup>15</sup> No entanto, a maior probabilidade do AID se verificar em pacientes com doença prolongada e a existência de uma modificação progressiva no aspeto radiográfico com o desenvolvimento de massas, fístulas, estenoses ou obstrução deve fazer suspeitar da sua coexistência. Sendo assim, alguns autores recomendam o follow-up radiográfico em pacientes com DC, tendo em vista a deteção de alterações e assim um diagnóstico precoce, o que possibilitará um melhor prognóstico.<sup>14</sup>

Os fatores de risco para o desenvolvimento do AID na DC não são consensuais, enquanto estudos referem que não existem fatores de risco e ainda que o uso de salicilatos e a remoção cirúrgica da área inflamada do intestino delgado pode ser protetor, outros referem a doença proximal do intestino delgado, sexo masculino, a idade jovem ao diagnóstico, a doença de longa duração e doença penetrante como fatores de risco.<sup>8,19</sup> No geral, estes dois últimos fatores de risco parecem ser os mais associados ao risco elevado de AID.<sup>8</sup>

A terapêutica curativa requer cirurgia, mas cerca de 50-70% dos pacientes apresentam metástases na altura do diagnóstico.<sup>17,20</sup> A cirurgia consiste na ressecção completa (R0) do segmento do intestino delgado afetado assim como do mesentério e nódulos linfáticos correspondentes no caso dos tumores localizados.<sup>3</sup>

No que concerne às evidências sobre o benefício da terapêutica adjuvante com quimioterapia, tanto para a doença localizada como metastática, são escassas e a maioria consiste em pequenas revisões retrospectivas.<sup>3,12,20</sup> Alguns estudos retrospectivos mostram um aumento da sobrevivência livre da doença com o uso de terapêutica adjuvante.<sup>12</sup> Por se tratar de uma doença que na sua maioria apresenta um diagnóstico tardio, a terapêutica é sobretudo paliativa.<sup>2</sup>

O prognóstico é reservado, o que se deve principalmente ao diagnóstico tardio, sendo a taxa de sobrevivência cerca de 20-30% aos 5 anos.<sup>2,15,20</sup>

Apesar dos avanços a nível da Medicina, ao longo dos anos tem-se verificado a dificuldade em melhorar o prognóstico desta patologia. Sendo assim, existe uma necessidade de identificar as técnicas de deteção da doença para facilitar o diagnóstico precoce e o tratamento do AID em pacientes com DC do íleon.

O caso apresentado é particularmente interessante, tendo em conta que a manifestação inaugural da DC foi este tipo de adenocarcinoma de células em anel de sinete.

## CASO CLÍNICO

D.P., sexo feminino, 58 anos, raça caucasiana, natural e residente em Lisboa, que recorreu ao serviço de urgência do Hospital de Santa Maria no dia 12 de janeiro de 2016 com um quadro com cerca de 2 meses de evolução caracterizado por dor abdominal difusa, diarreia com cerca de 3-4 dejeções líquidas diárias, sem muco, sangue ou pús, astenia, adinamia, anorexia, diminuição da tolerância ao esforço e perda ponderal superior a 10 quilos. Negou outras queixas, nomeadamente oculares, articulares e cutâneas e negou febre durante todo o quadro.

Estava medicada em ambulatório desde o início do quadro com pantoprazol 20 (id), alprazolam 0.5 (id), butilescopolamina (SOS), simeticone 125 (SOS) e Brometo de otilonio 40 (SOS) sem melhoria sintomática.

Como antecedentes pessoais relevantes apresentava dispepsia, tabagismo crónico progressivo (20 cigarros/dia; 15 UMA) e colecistectomia há 3 anos. Dos antecedentes familiares destacava-se a irmã com diagnóstico de Doença de *Crohn* aos 42 anos.

Ao exame objetivo encontrava-se lúcida, colaborante e orientada, emagrecida (IMC 17.8), corada e hidratada, PA – 129/65 mmHg, FC – 88 bpm, TT – 36.3 °C, SpO<sub>2</sub> (aa)– 99%. Apresentava um abdómen mole, facilmente depressível, difusamente doloroso à palpação profunda, sem defesa, sem organomegalias ou massas, com RHA presentes e aumentados.

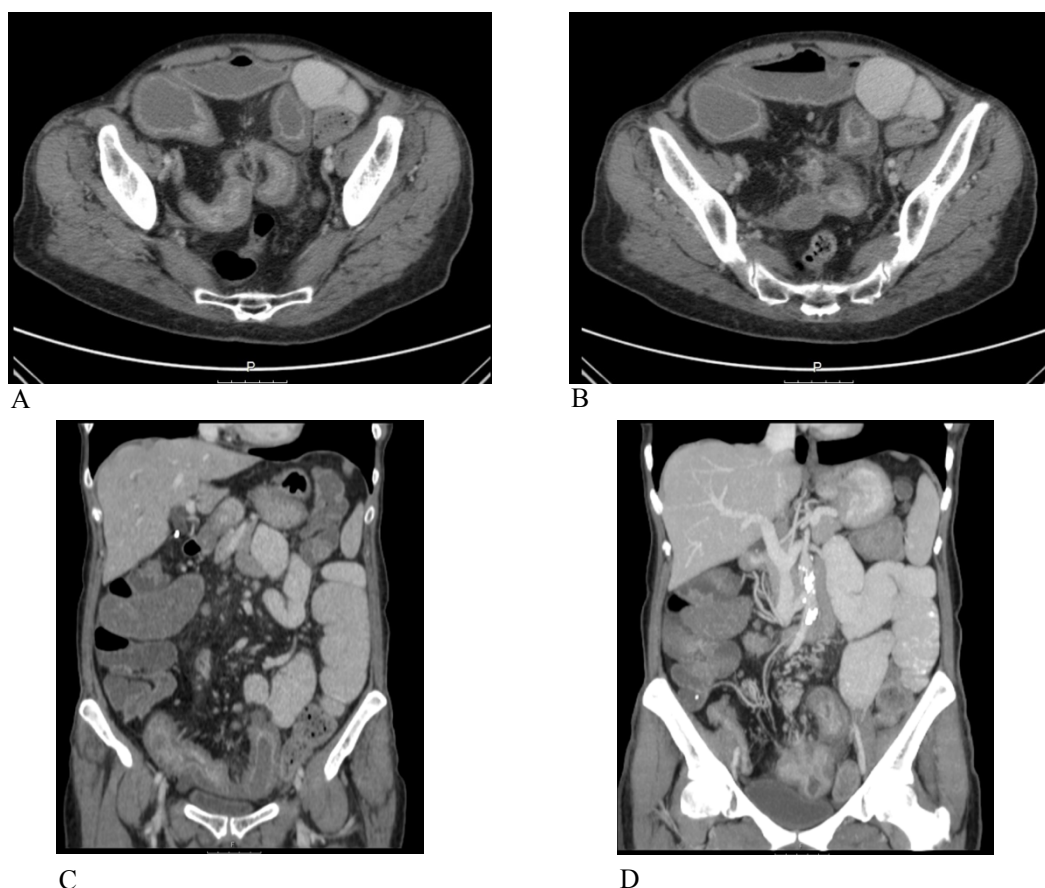
Da avaliação laboratorial salientava-se:

**Tabela 1** – Avaliação laboratorial.

<b>Hb (g/dL)</b>	11.2	<b>Ferro (ug/dL)/Ferritina (ng/mL)</b>	26.6 / 173.3
<b>VGM (fL)</b>	94.3	<b>CTFF (ug/dL)/Saturação de transferrina (%)</b>	204/13
<b>Leucócitos</b>	12110	<b>Folato (ng/mL)</b>	13.5
<b>Neutrófilos</b>	86.8%	<b>Vitamina B12 (pg/mL)</b>	406
<b>PCR (mg/dL)</b>	0.6	<b>β2-microglobulina (N: 1-2.4 mg/L)</b>	2.81
<b>TP (segundos)</b>	10.8 / 11.6	<b>DNA CMV</b>	Não detetado
<b>INR</b>	1.04	<b>Coproculturas</b>	-
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0.8	<b>Toxina C. Difficile</b>	-
<b>Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	142 / 3.6	<b>IGRA</b>	-
<b>AST (U/L)</b>	38	<b>Eletroforese de proteínas</b>	-
<b>ALT (U/L)</b>	43	<b>Função tiroideia</b>	Normal
<b>GGT/Bilirrubina total (U/L)</b>	25 / 0.3		
<b>LDH (U/L)</b>	312		

Foi realizada uma ecografia abdominal superior de urgência que revelou evidente espessamento difuso e circunferencial da parede de segmentos longos de várias ansas intestinais, algumas delas com distensão luminal, visualizadas em todos os quadrantes abdominais, mas mais evidente em topografia pélvica (etiologia inflamatória?), coexistindo hiperecogenicidade dos mesos envolventes e pequena quantidade de líquido intraperitoneal livre interansas.

A TC abdomino-pélvica revelou espessamento parietal difuso (cerca de 30 cm) de segmento do íleon distal que na sua vertente distal se associa a diminuição do calibre da ansa, condicionando marcada distensão das ansas intestinais a montante e permitindo colocar como primeira hipótese diagnóstica a agudização de doença inflamatória intestinal com componente estenótico que condicionava oclusão/suboclusão intestinal. No mesmo dia foi discutida a TC abdominal com a Imagiologia cuja opinião foi de que as imagens eram muito sugestivas de Doença de *Crohn* (ileíte terminal com sinal de *Coombs* e provável trajeto fistuloso – A3L1B3) ([Figura 3](#)).



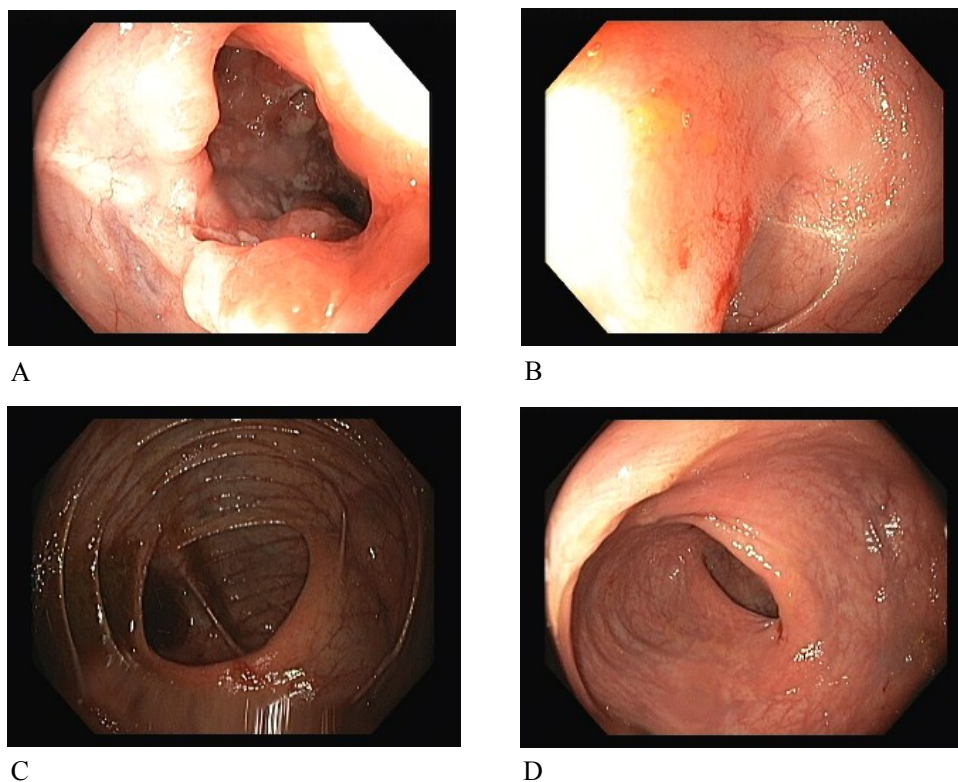
**Figura 3** - Imagens de TC abdominopélvica em plano transversal (A e B) e coronal (C e D) que evidenciam espessamento da parede do íleon terminal e tecido adiposo; estenose inflamatória; dilatação pré-estenótica e pequenos gânglios mesentéricos.

Como tal, iniciou Prednisolona 50 mg/dia com o objetivo de indução da remissão da doença. Para além disso foram-lhe ainda administradas as vacinas pneumocócica e contra a Hepatite B.

Perante melhoria clínica a doente tem alta medicada com Prednisolona 50 mg id, Metronidazol 250 mg 3id e dieta pobre em resíduos e lactose, com pedido de colonoscopia total a realizar em ambulatório e encaminhada para consulta de Doença Inflamatória Intestinal.

Cerca de 48 horas após a alta, a doente recorre novamente ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria com um quadro semelhante ao que tinha motivado o internamento.

O exame objetivo era semelhante ao anteriormente descrito. O Rx abdominal mostrou ansa com nível hidroaéreo e na colonoscopia total observou-se mucosa ileal cicatricial que se biopsou e a 10 cm da junção ileo-cólica observou-se mucosa irregular, friável, edemaciada não se conseguindo progredir por subestenose, tendo sido feitas várias biópsias ([Figura 4](#)).



**Figura 4** - Imagens de colonoscopia total. A e B – Íleon; C – Válvula ileocecal; D – Reto.

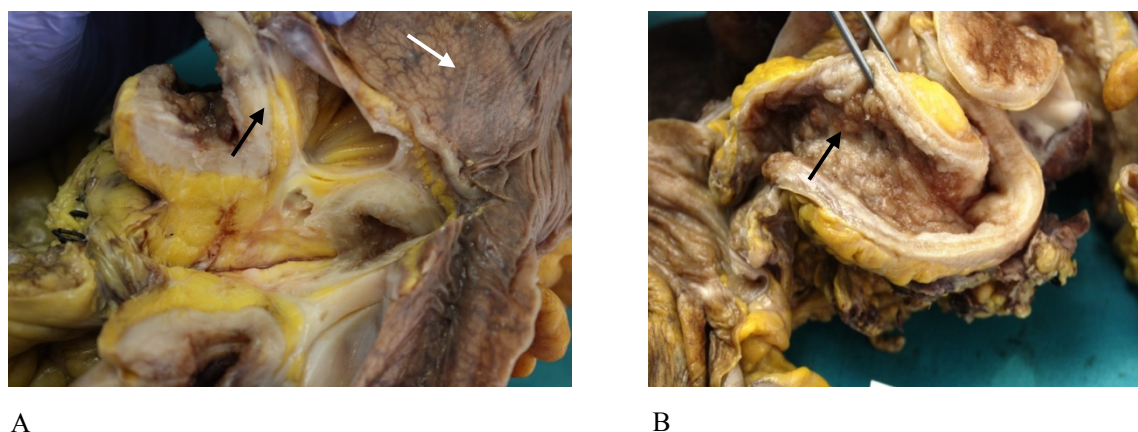
Os resultados anatomopatológicos das biópsias revelaram fragmentos de mucosa da região ileo-cólica com infiltração da lâmina própria por adenocarcinoma com células “em anel de sinete”, com imagens de invasão linfática; com negatividade para CK7, CK20, GCDFP15, GATA3 e TTF1. Sugeriu-se como possível origem do tumor primitivo o estômago, embora não se pudessem excluir outras origens.



Realizou Endoscopia Digestiva Alta (EDA) cujos resultados mostraram esôfago, bulbo e D2/D3 sem lesões, fundo do estômago sem lesões, corpo com mucosa mamilonada e hiperémia focal, antro com mucosa mosqueada. A biópsia destes segmentos revelou ligeira gastrite crônica, não atrófica, sem tecido de neoplasia maligna.

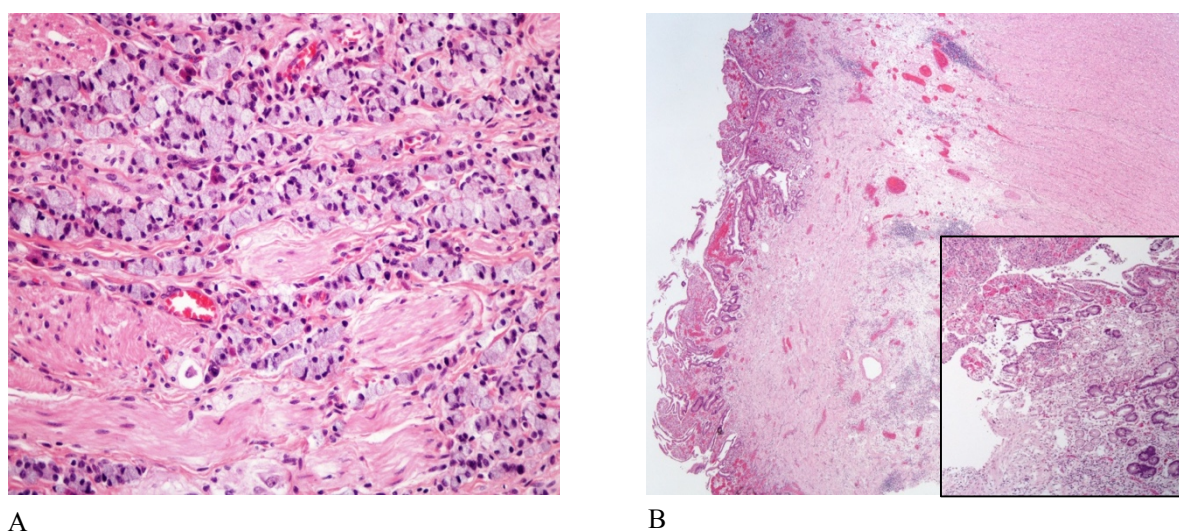
Realizou ainda mamografia e ecografia mamária que não revelaram alterações.

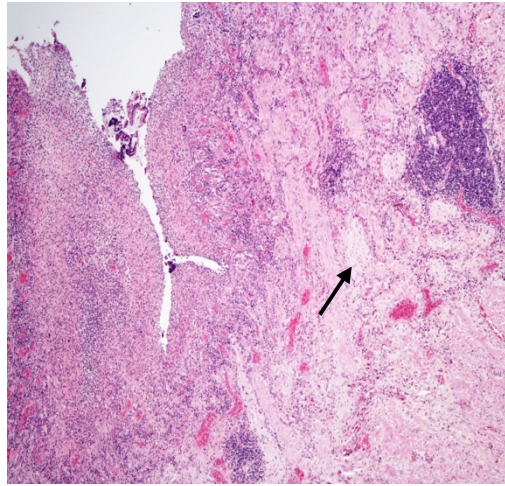
Foi então submetida a ileostomia e sigmoidectomia, sendo posteriormente a peça cirúrgica (Figura 5) submetida a avaliação pela anatomia patológica.



**Figura 5** – Peça cirúrgica incluindo o íleon distal (seta preta), cólon ascendente e sigmoideu (seta branca), com adesões serosas (A). Úlceração da mucosa ileal, com padrão de “calçada” (seta preta), espessamento parietal e estenose segmental ao longo da peça cirúrgica (B).

Os resultados anatomopatológicos revelaram extensa infiltração por carcinoma de células em anel de sinete que invadia a ansa ileal proximal até à mucosa e à serosa sigmoideia, com moderada reação desmoplásica e inflamatória do estroma adjacente (Figura 6).





C

**Figura 6** - (A) – Confirmação do ACAS, envolvendo ansas intestinais contíguas e a parede sigmoideia, com características de DC concomitantes (HE 200x); (B) – Características de DC em áreas não-tumorais com inflamação transmural, fibrose e metaplasia pseudopilórica; (C) – Mucosa ulcerada com formação de fissuras e hiperplasia neuromatosa (seta preta) (HE 40x).

Para além disso o estudo anatomopatológico revelou distorção moderada a acentuada da arquitetura da mucosa, ulceração, por vezes em fissura, metaplasia pseudo-pilórica, infiltrado inflamatório transmural, linfoplasmocitário, com formação de agregados linfóides, PMN, eosinófilos e neutrófilos; formação de abscessos na espessura da parede, com espessamento da muscular da mucosa, hipertrofia dos plexos mioentéricos, focalmente tumoriforme, e fibrose da parede, sendo estas alterações consistentes com doença inflamatória crónica intestinal, nomeadamente Doença de Crohn (A3L3B3).

No estudo imunohistoquímico realizado demonstrou-se positividade das células tumorais para CDX2, vilina, positividade focal para CK20 e negatividade para CK7 (perfil compatível com origem intestinal). Observaram-se ainda imagens de invasão linfo-vascular e perineural, havendo metastátes em 16 dos 36 gânglios linfáticos isolados, sendo o diagnóstico conclusivo de carcinoma de células em anel de sinete, pT4N2.

Foi realizada uma TC de estadiamento que não revelou alterações, sendo o estadiamento TNM final T4N2M0.

Cerca de 12 meses após o diagnóstico, a doente encontra-se a realizar quimioterapia com oxiplatina e 5-fluorouracilo (5-FU).

## DISCUSSÃO

A DII é uma doença cuja prevalência e incidência têm tornado o seu impacto cada vez maior na sociedade não só em Portugal, como em todo o mundo.

A sua distribuição não é específica de sexo e é normalmente diagnosticada entre a 2ª e 4ª décadas de vida, apresentando um pequeno pico de incidência entre os 50 e 60 anos.<sup>21</sup>

A DC resulta de uma interação entre suscetibilidade genética, fatores ambientais e flora intestinal. Cerca de 12% dos pacientes apresentam uma história familiar de DC.<sup>22</sup> Estudos de associação do genoma completo identificaram mais de 200 alelos associados à DII, dos quais 37 específicos para a DC.<sup>22</sup> Para além disso, o tabagismo é o fator de risco melhor estudado e aumenta 2 vezes o risco de desenvolver DC.<sup>22</sup>

A expressão clínica da DC varia substancialmente, dependendo da idade do diagnóstico, do grau da inflamação, do comportamento e da localização da doença.<sup>21,22</sup> Apesar de todo o tubo digestivo poder ser afetado, a DC compromete mais frequentemente o íleon terminal e o colon ascendente. O cenário mais característico trata-se de um jovem paciente com um quadro de dor na fossa ilíaca direita, habitualmente do tipo cólica que alivia com a defecação, e diarreia crónica com perda de peso. Para além disso a anorexia e a fadiga são sintomas comuns.<sup>22</sup>

Por ser uma doença inflamatória, a DC apresenta um risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias, sendo as mais frequentes ao nível do íleon.<sup>21</sup>

O caso clínico supracitado apresenta uma doente de 58 anos com um quadro sintomático caracterizado por diarreia, dor abdominal difusa, astenia, adinamia, anorexia com perda ponderal superior a 10 quilos, diminuição da tolerância ao esforço com cerca de 2 meses de evolução.

Perante um caso de dor abdominal, diarreia crónica e perda ponderal devem considerar-se várias etiologias ([Tabela 2](#)).

**Tabela 2** – Causas de dor abdominal associada a diarreia crónica e perda ponderal.<sup>24,25</sup>

<b>Diagnóstico</b>
Colite ou enterite infecciosa: bacteriana, viral, parasitária
Doença Celíaca
Doença inflamatória intestinal: doença de <i>Crohn</i> , colite ulcerosa
Neoplasia intestinal
Tuberculose intestinal
Linfoma



Inicialmente deve excluir-se a causa infecciosa, tendo sido feitas coprocultura, POQP, pesquisa de *C. difficile*, cujos resultados foram negativos.

Ainda deve ser tida em conta a possibilidade de se tratar da Doença Celíaca, pois a doente apresentava sintomas característicos, como diarreia, perda de peso e anemia ferropénica. Ainda assim não foram pedidos os anticorpos anti-transglutaminase para excluir esta hipótese.

No entanto, o facto de a doente se encontrar no 2º pico de incidência de DC, os antecedentes familiares da irmã com DC e o tabagismo pregresso, os parâmetros analíticos (anemia ferropénica) e o padrão de ileíte terminal com sinal de *Coombs* e provável trajeto fistuloso, com estenose, condicionando oclusão/subocclusão intestinal verificado na TC, fizeram assumir como hipótese diagnóstica mais provável a DII, mais especificamente a DC. Sendo assim, a doente iniciou prednisolona, a terapêutica de primeira linha recomendada na indução da remissão da DC.

No entanto, e tendo em conta os sintomas gastrointestinais inespecíficos e o espessamento da parede intestinal visualizado na TC outros diagnósticos devem ser tidos em conta, como é o caso da tuberculose intestinal (TBI) e da doença linfoproliferativa (DLP). O IGRA foi negativo e a doente realizou radiografia torácica, que não revelou alterações. Para além disso não havia evidência de contexto epidemiológico ou sintomas de sudorese noturna, febre ou linfadenopatias, característicos da TBI. A eletroforese de proteínas sem alterações e a ausência dos sintomas anteriormente descritos, também característicos da DLP, fizeram considerar outra hipótese diagnóstica.

O exame anatomopatológico das biópsias que efetuou durante a colonoscopia total veio ainda corroborar o diagnóstico de DC. Para além disso foram encontradas células “em anel de sinete”, com imagens de invasão linfática, tendo-se então estabelecido o diagnóstico de Adenocarcinoma de Células em Anel de Sinete concomitante.

Os TID são raros, localizando-se mais frequentemente ao nível do íleon em pacientes com DC. A idade média no diagnóstico (49 anos) é menor do que em pacientes com TID *de novo*.<sup>6</sup>

O ACAS é um subtipo muito raro de AID que afeta mais frequentemente as células glandulares do estômago,<sup>14,17</sup> por isso se admitiu que o tumor primitivo aí se encontrava. No entanto, a biópsia gástrica e a TC abdomino-pélvica não revelaram alterações, o que excluiu esta hipótese.

Existem vários estudos que demonstram que o AID é uma complicação da DC.<sup>15</sup> Tendo em conta que o número de casos do ACAS ileal na DC é reduzido, a associação entre este subtipo raro e a DC não tem sido nitidamente estabelecida.<sup>15,16</sup>

Neste caso, não se identificaram fatores de risco adicionais para o desenvolvimento de AID, para além do diagnóstico de DC.

O ACAS é radiologicamente indistinguível da DC estabelecida. De uma forma geral, as técnicas de imagem podem não detetar pequenas lesões e são incapazes de diferenciar áreas correspondentes a adenocarcinoma daquelas afetadas pela DC.<sup>15</sup>

Raramente a primeira manifestação da DC é a obstrução do intestino delgado por malignidade, como se verificou no caso desta doente. Pode pressupor-se, neste caso, a existência de uma doença de longa duração que não foi diagnosticada e tratada, apesar de a doente não reportar qualquer sintoma do trato gastrointestinal prévio.

A obstrução é sim a manifestação inaugural mais comum no AID,<sup>15</sup> como acontece neste caso. Infelizmente, estes sintomas são difíceis de diferenciar daqueles da exacerbação da DC, que em parte explicam a maioria dos diagnósticos realizados na altura da cirurgia.

O tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica alargada do segmento de intestino delgado afetado pelo carcinoma (R0), assim como a ressecção dos nódulos linfáticos e mesentério correspondentes, que neste caso foi o tratamento de eleição (ileostomia e sigmoidectomia – Figura 5).

Grande parte dos pacientes (cerca de 50-70%) apresenta doença metastática na altura do diagnóstico. Neste caso a TC não revelou doença disseminada, mas a avaliação da peça cirúrgica revelou metástases em 16 de 36 gânglios linfáticos isolados. Sendo assim, concluiu-se que o diagnóstico definitivo era de Adenocarcinoma de Células em Anel de Sinete, pT4N2, com Doença de *Crohn* concomitante.

A evidência do benefício da terapêutica adjuvante no AID ainda é incerta, estando ainda por definir o esquema terapêutico ideal.<sup>12,15</sup> Ainda assim, optou-se por realizar oxiplatina e 5-FU.

Apesar dos avanços médicos, ao longo das décadas tem existido uma necessidade de melhorar o prognóstico desta patologia. Neste contexto, existe uma necessidade de definir os modos de deteção da doença para facilitar o diagnóstico precoce e o tratamento do AID em pacientes com DC ileal. No entanto, nenhum método de diagnóstico foi considerado particularmente útil.<sup>15,23</sup>

Em suma, a revisão do presente caso clínico, pretende realçar o fato de o AID ser uma possível apresentação da DC e a importância de considerar sempre o risco de AID e DC concomitantes. A sua raridade e subtileza diagnóstica inerente tornam necessária a manutenção de um certo nível de suspeição, tendo em conta a dificuldade de clínica e radiologicamente distingui-lo da própria DC.

Este caso é particularmente interessante no que diz respeito ao facto da manifestação inaugural da DC ileal ter sido o ACAS. O diagnóstico foi desafiante e as opções de tratamento são limitadas. Espera-se, assim, por mais estudos e orientações no que ao diagnóstico, vigilância e tratamento diz respeito para o AID na DC.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Dr.<sup>a</sup> Paula Moura dos Santos, por ter aceite orientar-me neste trabalho final de mestrado. Agradeço a sua inteira disponibilidade, empatia, constante apoio, bem como as indispensáveis críticas e correções.

À minha família e amigos, pelo apoio incondicional e por constituírem uma fonte de motivação.

Aos funcionários do arquivo da Clínica Universitária de Gastrenterologia por me terem facultado o processo clínico do doente, assegurando assim o acesso a todos os dados essenciais para o estudo deste caso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Valério F, Cutait R, Sipahi A, Damião A, Leite K. Câncer em Doença de Crohn : Relato de Caso. *Rev Bras Coloproctol*. 2006;26:443-446.
2. Deuskar J, Joshi P, Adbe U, Railkar A. Signet ring cell carcinoma of the ileum - A case report and review of literature. *Internet J Surg*. 2009;25:1-4.
3. Aparicio T, Zaanani A, Svrcek M, Laurent-Puig P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors, diagnosis and treatment. *Dig Liver Dis*. 2014;46(2):97-104.
4. Higashi D, Futami K, Kojima D, Futatsuki R, Ishibashi Y, Maekawa T, et al. Cancer of the Small Intestine in Patients with Crohn's Disease. *Anticancer Res*. 2013;2980:2977-2980.
5. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, Osada N, Rijcken E, Vowinkel T, et al. Intestinal Cancer Risk in Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2011:576-583.
6. Barral M, Dohan A, Allez M, Boudiaf M, Camus M, Laurent V, et al. Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;97(August 2015):30-46.
7. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*. 2015:1441-1452.
8. Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C, Brandts C, et al. European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:1-26.
9. Ginzburg L, Schneider KM, Dreizin DH, C L. Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis. *Surg J*. 1956;39:347-351.
10. Pan SY, Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(3):33-42.
11. Reynold I, Healy P, Mcnamara A D. Malignant tumours of the small bowel. *Surg Oncol*. 1994;3(2):61-68.
12. Nabais C, Salústio R, Sousa F V, Porto E, Cardoso C, Fradique C. Adenocarcinoma of the ileum: A rare and challenging entity. *Ann Med Surg*. 2015;4(2):116-118.
13. Torres M, Matta E, Chinea B, Martí J. Malignant Tumors of the Small Intestine. *J Clin Gastroenterol*. 2003;37(5):372-380.
14. Paparo F, Piccardo A, Clavarezza M, Piccazzo R, Bacigalupo L, Cevasco L, et al. Computed tomography enterography and 18F-FDG PET/CT features of primary signet ring cell carcinoma of the small bowel in a patient with Crohn's disease. *Clin Imaging*. 2013;37(4):794-797.

15. Cahill C, Gordon PH, Petrucci A, Boutros M. Small bowel adenocarcinoma and Crohn's disease: Any further ahead than 50 years ago? *World J Gastroenterol*. 2014;20(33):11486-11495.
16. Jess T, Winther K V., Munkholm P, Langholz E, Binder V. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease: Follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(3):287-293.
17. Dogan S, Celikbilek M, Eroglu E, Yagbasan A, Sezgin G, Gursoy S, et al. Signet ring cell carcinoma mimicking ileal Crohn's disease. *Gastroenterol Insights*. 2013;5(1):7-8.
18. Kim JS, Cheung DY, Park SH, Kim HK, Maeng IH, Kim SY, et al. A case of small intestinal signet ring cell carcinoma in Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol*. 2007;50(1):51-55.
19. Piton G, Cosnes J, Monnet E, Beaugerie L, Seksik P, Savoye G, et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in crohn's disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1730-1736.
20. Iizawa H, Ikeda E, Sato T, Ohta Y. Signet-Ring Cell Carcinoma of the Ileum : Report of a Case and Review of the Japanese Literature. *Surg Today*. 1998:1168-1171.
21. Freeman HJ. Long-term natural history of Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(11):1315-1318.
22. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2016;6736(16):1-15.
23. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006:1097-1104.
24. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of Chronic Diarrhea. *Am Fam Physician*. 2011;84(10):1119-1126.
25. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. *Gut*. 2003;52 Suppl V:v1-v15.